

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3921403 A1**

②① Aktenzeichen: P 39 21 403.6
②② Anmeldetag: 29. 6. 89
②③ Offenlegungstag: 8. 2. 90

⑤① Int. Cl. 5:
A61K 9/32
A 61 K 9/34
C 09 D 133/08
C 09 D 105/00
C 09 D 5/02

DE 3921403 A1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
29.06.88 HU 3346

⑦① Anmelder:
Egis Gyógyszergyár, Budapest, HU

⑦④ Vertreter:
Beszédes, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8060
Dachau

⑦② Erfinder:
Bezzegh, Dénes; Fekete, Pál, Dr.; Király, geb. Ignác,
Mária; Tombor, János, Budapest, HU

⑤④ Verfahren zur Herstellung von mittels wäßriger Polymerdispersionen mit einem Film überzogenen pharmazeutischen Präparaten und Filmüberzugsflüssigkeiten

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von mittels wäßriger Polymerdispersionen mit einem Film überzogenen pharmazeutischen Präparaten durch Verwendung einer wäßrigen Latexdispersion von Copolymeren von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methacrylsäure und/oder von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methyl- oder Äthylmethacrylat, in welcher 1 oder mehr Pigmentstoff(e) suspendiert ist beziehungsweise sind, als Filmüberzugsflüssigkeit, bei welchem als Filmüberzugsflüssigkeit eine solche, in welcher auch 0,05 bis 0,5 Gew.-% Xanthangummi, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmüberzugsflüssigkeit, gelöst ist, verwendet wird.

Gegenstand der Erfindung sind auch Filmüberzugsflüssigkeiten, insbesondere zur Durchführung dieses Verfahrens.

DE 3921403 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von mittels wäßriger Polymerdispersionen mit einem Film überzogenen pharmazeutischen Präparaten durch Verwendung einer wäßrigen Latexdispersion von Copolymeren von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methacrylsäure und/oder von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methyl- oder Äthylmethacrylat, in welcher 1 oder mehr Pigmentstoff(e) suspendiert ist beziehungsweise sind, als Filmüberzugsflüssigkeit, sowie Filmüberzugsflüssigkeiten, insbesondere zu dessen Durchführung.

Statt des Dragierens auf Zuckerbasis, das heute als klassisch anzusehen ist, wird im letzten Jahrzehnt zum Überziehen von Arzneimitteltabletten mehr und mehr das Filmüberziehen angewandt.

Derzeit können die wäßrige Überzugsflüssigkeiten verwendenden Verfahren, die sowohl vom Standpunkt der Produktivität und des Energieaufwandes als auch vom Standpunkt des Umwelt- und Gesundheitsschutzes günstiger sind als die früheren, herkömmlichen Verfahren auf Zuckerbasis beziehungsweise Lösungsmittelbasis, als die modernsten der Filmüberziehverfahren angesehen werden.

In den wäßrigen Filmüberziehverfahren werden grundsätzlich zweierlei Systeme das Auftragen des filmbildenden Materials betreffend verwendet:

a) Überzugssysteme, die in Wasser kolloidal lösliche filmbildende Substanzen, in erster Linie verschiedene Celluloseäther, zum Beispiel Hydroxypropyl-methylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidon und seine Copolymere und Polyoxyäthylen, enthalten.

b) Wasserunlösliche Polymere enthaltende Überzugssysteme, bei welchen das Polymer in Form einer wäßrigen Latexdispersion verwendet wird.

Die wäßrigen polymeren Latexdispersionen sind milchartige Flüssigkeiten, welche die filmbildende polymere Substanz als submikroskopische, kugelförmige Latexteilchen mit einer Größe von einigen Zehntelmillimetern enthalten. Im Laufe des Filmüberziehens beim Verdampfen des Wassers schmelzen diese Teilchen miteinander zusammen und bilden einen kontinuierlichen Film. Die wäßrigen Latexdispersionen werden durch Emulsionspolymerisation zum Beispiel aus Vinylacetat-, Acrylat- und Methacrylat-Monomeren hergestellt. Neben diesen sogenannten echten Latexdispersionen kamen in den letzten Jahren auch die sogenannten Pseudolatexdispersionen auf, die durch nachträgliches Dispergieren hochmolekularer Substanzen, zum Beispiel von Äthylcellulose, Celluloseacetat-phthalat oder Hydroxypropyl-methylcellulose-phthalat, hergestellt werden.

Im Falle der in Wasser kolloidal gelösten Filmbildner ist es leichter, das Filmüberziehen technisch zu verwirklichen, als durch Verwendung wäßriger polymerer Latexdispersionen, da die polymeren Latexkörnchen der letzteren sehr zur Koagulation neigen, wodurch die Überzugsflüssigkeit eine irreversible Änderung durch starkes Rühren, Verschiebung des pH-Wertes, Zugabe einiger Pigmentstoffe oder Temperaturänderung erleiden und das Polymer aus dem System gefällt werden kann. Vom praktischen Standpunkt kann vorwiegend die unter Wirkung des Rührens eintretende Koagulation der Überzugsflüssigkeit ein Problem bedeuten, denn das Rühren der Überzugsflüssigkeit konnte im Falle der bisher angewandten Verfahren nicht weggelassen werden, weil dadurch die in der Überzugsflüssigkeit suspendierten Pigmentstoffe gefällt worden wären. Durch diese Probleme wird die Verbreitung der mittels wäßriger polymerer Latexdispersionen durchgeführten Verfahren sehr erschwert, obgleich der Bedarf an solchen Dispersionen immer mehr zunimmt. Durch die Verwendung der in Wasser kolloidal löslichen Filmbildner können natürlich nur wasserlösliche Filmüberzüge hergestellt werden, während die Anwendung der Filmüberziehverfahren mit organischen Lösungsmitteln derzeit bei der Herstellung von Präparaten mit retardiertem Herauslösen bzw. Magensäure-Resistenz entscheidend ist. Die Anwendung der Filmüberziehverfahren mit organischen Lösungsmitteln ist aber heute wegen ihrer bekannten Feuer- und Explosionsgefährlichkeit sowie gesundheits- und umweltschädigenden Wirkung unerwünscht.

Infolge der obigen Probleme erscheint ein immer dringenderer Bedarf an wäßrigen Überziehverfahren, mittels derer auch wasserunlösliche Filmüberzüge mit befriedigender Sicherheit hergestellt werden können, bei deren Anwendung die Veränderung der Zusammensetzung der Überzugsflüssigkeit wegen der Sedimentation der Pigmentstoffe vermieden werden kann und die Arbeitsgänge der Reinigung der Einrichtung durch Verhinderung der Sedimentation der Pigmentstoffe vermindert sowie die Verstopfung der Austrittsdüse beseitigt werden können. Von den zum Filmüberziehen verwendeten wäßrigen polymeren Latexemulsionen werden die Produkte, die aus Acrylat- und Methacrylat-Monomeren durch Emulsionspolymerisationen hergestellt und unter dem Handelsnamen Eudragit® in Verkehr gebracht werden, am meisten verbreitet angewandt. In Abhängigkeit von der Monomerzusammensetzung verändern sich die Löslichkeitseigenschaften dieser copolymeren Latexdispersionen in der folgenden Weise.

| Handelsname | Zusammensetzung | Löslichkeit |
|------------------|------------------|------------------------------------|
| Eudragit®L 30 D | Poly(MAS-EA) | löslich über einem pH-Wert von 5,5 |
| Eudragit®NE 30 D | Poly(EA-MMA) | unlöslich, hydrophob |
| Eudragit®RS 30 D | Poly(EA-MMA-TAM) | unlöslich, schwer durchdringbar |
| Eudragit®RL 30 D | Poly(EA-MA-TAM) | unlöslich, leicht durchdringbar |

Die Abkürzungen in den obigen Zusammensetzungen haben die folgenden Bedeutungen.

| Abkürzung | Monomer |
|-----------|---|
| MAS | Methacrylsäure |
| MMA | Methylmethacrylat [Methacrylsäuremethylester] |
| EA | Äthylacrylat [Acrylsäureäthylester] |
| TAM | Trimethylammonium-äthyl-methacrylat-chlorid [Trimethylammonium-äthacrylsäuremethylester-chlorid] |

5

Zum Filmüberziehen mittels der obigen Dispersionen wurden mehrere technische Beschreibungen von der Röhm Pharma GmbH, dem Hersteller der Produkte, mitgeteilt, die oben erwähnten Nachteile der polymeren Latexdispersionen können aber durch keine derselben beseitigt werden. Bei diesen Verfahren werden Polyoxy-äthylen, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropyl-methylcellulose verwendet, um die Sedimentation der Pigmentstoffe zu verhindern (Acta Pharm. Technol. 32 [1986], 146); "Die Praxis der Lackdragierung", Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt (1983), Seiten 64 bis 74). Die Pigmentstoffe enthaltenden Überzugsflüssigkeiten gemäß den obigen Mitteilungen müssen während des Überziehens stets gerührt werden, ein starkes Rühren darf jedoch nicht durchgeführt werden. Dieses Rühren verhindert die Sedimentation der suspendierten Pigmentstoffe im Behälter der Überzugsflüssigkeit, sichert aber nicht die Suspensionsstabilität der Überzugsflüssigkeit in der Rohrleitung des Zerstäubersystemes, deren Länge — besonders im Falle von Betriebseinrichtungen — mehrere Meter beträgt. Dadurch lagern sich die Pigmentstoffe in der Rohrleitung bzw. in der Austrittsdüse ab und deren Öffnungen können verstopft bzw. die Reinigung der Einrichtung kann erschwert werden. Gleichzeitig ist es wegen der abgelagerten Pigmentstoffe notwendig, das Zerstäubersystem bei einem jeden Produktionsansatz sorgfältig zu reinigen, da die Öffnungen der Austrittsdüse beim Beginnen des folgenden Überziehens durch die in der Abmeßpumpe abgelagerten und weitergelangten Körnchen verstopft werden.

10

15

20

Eigene Beobachtungen werden auch durch die Erfahrungen der Firma Röhm Pharma GmbH unterstützt, indem in einem ihrer letzten Instruktionshefte, nämlich "Practical Course in Lacquer Coating" [1986], Seite 144, das folgende über das Filmüberziehen mit wäßrigen Dispersionen geschrieben ist: Werden Pigmente oder andere feste Stoffe zwecks Verhinderung der Sedimentation in der Lackdispersion suspendiert, dann soll die Überzugssuspension während der ganzen Dauer des Überziehens gerührt werden. Aus demselben Grunde soll das zur Austrittsdüse führende Rohr möglichst kurz ausgeführt werden.

25

30

Gemäß dem Stand der Technik sind also die obigen Probleme des Filmüberziehens mit wäßrigen Pigmentdispersionen noch ungelöst.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von mittels wäßriger Polymerdispersionen mit einem Film überzogenen pharmazeutischen Präparaten durch Verwendung einer wäßrigen Latexdispersion von Copolymeren von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methacrylsäure und/oder von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methyl- oder Äthylmethacrylat, in welcher 1 oder mehr Pigmentstoff(e) suspendiert ist bzw. sind, als Filmüberzugsflüssigkeit, bei welchem die Sedimentation der in der Überzugsflüssigkeit dispergierten Pigmentstoffe auch im Laufe der Verwendung wäßriger polymerer Latexdispersionen als Filmbildner verhindert, in dieser Weise die Stabilität der Zusammensetzung der Überzugsflüssigkeit während des Überziehens gesichert und dadurch die Verstopfung des Zerstäubersystemes vermieden und die Reinigung der Einrichtung erleichtert werden können, sowie Filmüberzugsflüssigkeiten, insbesondere zu dessen Durchführung zu schaffen.

35

40

Im Laufe eigener Versuche zwecks Erhöhung der Beständigkeit der mit wäßrigen polymeren Dispersionen hergestellten Suspensionen wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß die Stabilität der Methyl- oder Äthylacrylat/Methacrylsäure oder Methyl- oder Äthylacrylat/Methyl- oder Äthylmethacrylat-Copolymere enthaltenden Pigmentsuspensionen (Handelsname: Eudragit®) völlig gesichert werden kann, wenn die Pigmentsuspension 0,05 bis 0,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 0,2 Gew.-%, Xanthangummi enthält.

45

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von mittels wäßriger Polymerdispersionen mit einem Film überzogenen pharmazeutischen Präparaten durch Verwendung einer wäßrigen Latexdispersion von Copolymeren von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methacrylsäure und/oder von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methyl- oder Äthylmethacrylat, in welcher 1 oder mehr Pigmentstoff(e) suspendiert ist bzw. sind, als Filmüberzugsflüssigkeit, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß als Filmüberzugsflüssigkeit eine solche, in welcher auch 0,05 bis 0,5 Gew.-% Xanthangummi, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmüberzugsflüssigkeit, gelöst ist, verwendet wird.

50

Das Xanthangummi ist ein natürliches Polysaccharid, das vom Bakterium *Xanthomonas campestris* erzeugt wird. Ähnlich wie Cellulose, besteht das Skelett des Xanthangummis aus β -1,4-Glucaneinheiten, während die Seitenketten Mannoseacetat, Mannose und Glucuronidsäure enthalten. Sein durchschnittliches Molekulargewicht beträgt einige Millionen Dalton.

55

In der pharmazeutischen Industrie wird Xanthangummi als Träger von Tabletten mit Retardwirkung und zur Erhöhung der Stabilität von Arzneimittelsuspensionen eingesetzt. Darum konnte nicht erwartet werden, daß die Beständigkeit von wäßrigen Polymer-Latexdispersionen enthaltenden Suspensionen, die durch andere in der pharmazeutischen Technik verwendete Suspensionsstabilisiermittel, zum Beispiel durch Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und Polyoxyäthylene, nicht gesichert werden konnte, durch die Verwendung von Xanthangummi völlig gesichert werden kann. Dem Fachmann ist es bekannt, daß die Beständigkeit der Dispersionen durch komplizierte Wechselwirkungen, wie Oberflächenspannung, Adsorption und elektrische Ladung der Grenzflächen, zwischen den dispergierten Teilchen und dem Dispersionsmedium beeinflußt wird, wodurch die Stabilität der Dispersionen nicht vorausgesagt werden kann. Das trifft besonders in den Fällen zu, in welchen die Suspension sowohl feste Teilchen als auch sehr koagulationsempfindliche Polymer-Latexteilchen enthält.

60

65

Die obigen Tatsachen werden durch eigene Erfahrungen gestützt, wonach Xanthangummi nicht in allen

Eudragit® enthaltenden wäßrigen Dispersionen zur Suspensionsstabilisierung eingesetzt werden kann. Nach den Beobachtungen kann es günstig im Falle von eine aus Äthylacrylat- und Methacrylsäure-Monomeren erhaltene wäßrige Copolymer-Latexdispersion aufweisendem Eudragit®L 30 D und von eine aus Äthylacrylat- und Methylmethacrylat-Monomeren erhaltene wäßrige Copolymer-Latexdispersion aufweisendem Eudragit®EN 30 D verwendet werden, während Xanthangummi die Koagulation des Copolymers in den wäßrigen Dispersionen von Eudragit®RS 30 D und Eudragit®RL 30 D, deren Copolymere auch 2,5 bzw. 5 Gew.-% Trimethylammonium-äthylmethacrylat-chlorid-Monomereinheiten enthalten, hervorruft; in diesen Fällen kann Xanthangummi zur Verbesserung der Suspensionsstabilität nicht verwendet werden.

Vorzugsweise wird das Xanthangummi in einer Menge von 0,1 bis 0,3 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 0,2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmüberzugsflüssigkeit, verwendet.

Es ist auch bevorzugt, daß als Pigmentstoff(e) Talk, Titandioxid und/oder 1 oder mehr Farbstoffpigment(e) verwendet wird beziehungsweise werden. Besonders bevorzugt wird beziehungsweise werden [ein] Farbstoffpigment(e) eingesetzt.

Als Comonomere sind von den Acrylaten Äthylacrylat und von den Methacrylaten Methylmethacrylat bevorzugt.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird als wäßrige Latexdispersion eine solche eines Copolymers aus einem Gemisch von Methyl- oder Äthylacrylat und Methacrylsäure mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 250 000 im Molverhältnis von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 verwendet.

Nach einer anderen vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird als wäßrige Latexdispersion eine solche eines Copolymers aus einem Gemisch von Methyl- oder Äthylacrylat und Methyl- oder Äthylmethacrylat mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 800 000 in einem Molverhältnis von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 verwendet.

Die Molekulargewichtsangaben sind nur ungefähre Werte.

Das Xanthangummi kann in der Weise zugegeben werden, daß es in Wasser gelöst wird, dann der beziehungsweise die Pigmentstoff(e) in dieser kolloidalen Lösung suspendiert und schließlich die Pigmentsuspension und die Latexdispersion des Copolymers miteinander vermischt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Filmüberzugsflüssigkeiten für pharmazeutische Präparate, insbesondere zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, aus einer wäßrigen Latexdispersion von Copolymeren von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methacrylsäure und/oder von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methyl- oder Äthylmethacrylat, in welcher 1 oder mehr Pigmentstoff(e) suspendiert ist beziehungsweise sind, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie auch 0,05 bis 0,5 Gew.-% Xanthangummi, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmüberzugsflüssigkeit gelöst enthalten.

Auch hinsichtlich der erfindungsgemäßen Filmüberzugsflüssigkeiten gelten dieselben Bevorzugungen wie für das erfindungsgemäße Filmüberzugsverfahren.

Die Stabilität der obigen Überzugssuspensionen ist äußerst günstig. Die Sedimentation der Pigmentstoffe ist sogar nach 24 Stunden langem Stehen minimal, weswegen es unnötig ist, die Überzugssuspension während des Überziehens zu rühren, und die Pigmentstoffe werden in den Rohrleitungen des Überziehsystemes nicht gefällt. So wird durch die erfindungsgemäßen beständigen Überzugssuspensionen ermöglicht, das Filmüberziehen auch mit wäßrigen Acrylat/Methacrylat-Copolymer-Latexdispersion problemlos zu lösen. Die Austrittsdüse wird nicht verstopft und es erübrigt sich, das Zerstäubersystem im Falle desselben Präparates in den aufeinanderfolgenden Produktionsansätzen umständlich zu reinigen. Durch Fortfall des Rührens der Überzugssuspension wird die Beständigkeit der Copolymer-Latexdispersion gegen Koagulation verbessert. Es erübrigt sich, die Rohrleitung des Zerstäubersystemes zum Überziehen mit Acrylat/Methacrylat-Copolymer-Dispersionen durch weitere technische Arbeitsgänge in die möglichst kürzeste Form neu zu montieren. Durch das Verhindern der Fällung der Pigmentstoffe kann die Gleichheit des Farbtones der verschiedenen Produktionsansätze (Chargen) verbessert werden. Gleichzeitig ist die Menge des Xanthangummis, die zur Sicherstellung der Suspensionsstabilität benötigt wird, im Verhältnis zur Menge der filmbildenden polymeren Substanzen sehr niedrig, wodurch die Permeabilitäts- beziehungsweise Löslichkeitseigenschaften des sich bildenden Filmes nicht verändert werden; daher ist es unnötig, einen dickeren Überzug zur Herstellung von magensäureresistenten beziehungsweise Retardpräparaten anzuwenden, was bei Verwendung von höheren Mengen von wasserlöslichen Suspendierungshilfsstoffen, wie Polyvinylpyrrolidon und Hydroxypropyl-methylcellulose, erforderlich werden kann.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Vergleich der Suspensionsstabilität von Überzugsflüssigkeiten

10 g Talk (mikronisiert in einer Luftstrahlmühle des Typs Fryma J80) mit einer Teilchengröße unter 20 µm (mikroskopische Messung) werden in einem Homogenisierapparat des Typs Ultra Turrax MG45 in den folgenden Flüssigkeiten suspendiert:

1. 90 ml ionenausgetauschtes Wasser
2. Lösung von 0,2 g Xanthangummi in 90 ml ionenausgetauschtem Wasser
3. Lösung von 1,0 g Polyoxyäthylen 6000 in 90 ml ionenausgetauschtem Wasser
4. Lösung von 1,0 g Polyvinylpyrrolidon K25 in 90 ml ionenausgetauschtem Wasser
5. Lösung von 1,0 g auf mikrokristalline Cellulose aufgetragenes Natriumsalz von Carboxymethylcellulose [Avicel®RC 981] in 90 ml ionenausgetauschtem Wasser.

Zu je 50 ml der obigen Suspensionen werden 50 ml der wäßrigen Dispersion von Eudragit® L 30 D zugegeben, dann wird die Suspension 10 Minuten lang mittels eines Laborrührers gerührt (Drehzahl: 60/Minute) und in einen Meßzylinder von 100 ml gefüllt. Die Höhe der am Unterteil des Meßzylinders abgelagerten Talksichten wird während des Stehens beobachtet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

| Dauer des Stehens | Bezeichnung der Probe | | | | |
|-------------------|-----------------------|------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 Stunde | 35 mm | 0 mm | 30 mm | 30 mm | 20 mm |
| 2 Stunden | 34 mm | 0 mm | 28 mm | 28 mm | 20 mm |
| 3 Stunden | 30 mm | 0 mm | 25 mm | 25 mm | 20 mm |
| 24 Stunden | 30 mm | 2 mm | 25 mm | 25 mm | 20 mm |

Aufgrund der Meßergebnisse ist ersichtlich, daß die Stabilität der Talksuspension durch die zur Stabilisierung von Arzneimittelsuspensionen bisher verwendeten Stabilisierungsmittel [Polyoxyethylen, Polyvinylpyrrolidon oder Avicel® RC 581 (auf mikrokristalline Cellulose aufgetragenes Natriumsalz von Carboxymethylcellulose)] im Gegensatz zur Anwendung von etwa 0,1 Gew.-% Xanthangummi (Zusammensetzung 2) nicht gesichert werden kann. Die nach 1 Stunde gemessenen Zahlenwerte bedeuten die Verdichtung der Suspension, wodurch das Auswaschen der abgeschiedenen Suspension aus der Rohrleitung des Überziehsystems praktisch erschwert wird.

Beispiel 2

Filmüberziehen mit Xanthangummi bzw. Polyvinylpyrrolidon enthaltender Überzugsflüssigkeit

Nach Ausrüsten einer Fluidisiereinrichtung des Typs Glatt WSG 5 mit einer Wurster-Filmüberziehvorrichtung von 15,24 cm [6"] werden 1 kg bikonvexe Tabletten mit einem Gewicht von je 80 mg und einem Durchmesser von 6 mm in den Behälter der Einrichtung gewogen. Jede Tablette enthält 3 g Setastin als Wirkstoff. Die Überzugsflüssigkeit wird in folgender Weise hergestellt.

A) Xanthangummi enthaltende Überzugsflüssigkeit

- I. 1 g Xanthangummi wird mit 175 ml ionenausgetauschtem Wasser gemischt und das Gemisch wird 24 Stunden lang quellen bzw. sich lösen gelassen.
- II. Die obige Lösung wird in den Behälter eines Labor-Homogenisierapparates (Typ 302) eingewogen, 19 g mikronisierter Talk gemäß Beispiel 1 und 8 g 35 gew.-%ige wäßrige Dimethylpolysiloxan-Dispersion werden zugegeben und die Substanzen werden bei einer Drehzahl von 7000/min homogenisiert.
- III. Zur Suspension gemäß II werden 201 g der wäßrigen Dispersion von Eudragit® L 30 D zugegeben und mit ionenausgetauschtem Wasser bis auf 450 g ergänzt. Die Suspension wird mit einem Laborrührer bei einer Drehzahl von 60/min vermischt und während des Überziehens ohne Rühren verwendet.

B) Polyvinylpyrrolidon enthaltende Überzugsflüssigkeit

Die Überzugsflüssigkeit wird nach A) mit der Ausnahme hergestellt, daß 5 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K 25) als Suspensionsstabilisierungsmittel anstatt des Xanthangummis verwendet werden. Das Filmüberziehen wird unter Anwendung der folgenden Parameter ausgeführt:

| | |
|---|------------|
| Temperatur der eintretenden Luft: | 80° C |
| Dosiergeschwindigkeit der Überzugsflüssigkeit | 15 ml/min |
| Druck der Zerstäuberluft | 1,5 bar |
| Dauer des Überziehens | 30 Minuten |

Versuchserfahrungen

A) Mit der Xanthangummi enthaltenden Überzugsflüssigkeit (erfindungsgemäßes Verfahren)

- Hielt man die Überzugsflüssigkeit während des Überziehens ohne Rühren, so wurde kein Talk aus der Flüssigkeit gefällt.
- Während des Überziehens schied sich kein fester Stoff in der Rohrleitung ab und diese konnte durch Waschen mit Wasser gereinigt werden.
- In der Austrittsfläche lagerte sich kein fester Stoff ab, diese konnte durch Waschen mit Wasser gereinigt werden.
- Im Laufe der Prüfung der Magensäure-Widerstandsfähigkeit gemäß den Vorschriften der USP XXI (Messung des Herauslösens während 2 Stunden in einer Pufferlösung von pH 1,2 bei 37° C) löste sich kein Wirkstoff heraus.

B) Mit der Polyvinylpyrrolidon enthaltenden Überzugsflüssigkeit (Vergleichsbeispiel)

— Trotz dem stetigen Rühren (mit einem Laborrührer, mit einer Drehzahl von 60/min) wurde eine Sedimentation des Talks aus der Überzugsflüssigkeit in einer Dicke von 2 bis 3 mm) an der Kante des Unterteiles des Behälters beobachtet.

— Im Laufe des Überziehens bildete sich eine Ablagerung, die ein Viertel des Querschnittes der Rohrleitung betrug, die nur durch die mechanische Reinigung der Leitung entfernt werden konnte.

— Infolge der relativ kurzen Dauer des Überziehens (30 Minuten) wurde die Austrittsdüse nicht verstopft, der in der Austrittsdüse abgelagerte Talk konnte aber nur durch das völlige Zerlegen der Austrittsdüse entfernt werden.

— Im Laufe der Prüfung der Magensäure-Widerstandsfähigkeit nach den Vorschriften der USP XXI wurden 5 bis 8 Gew.-% des Wirkstoffes während 2 Stunden in einem künstlichen Magensaft (Pufferlösung von pH 1,2) herausgelöst. Dies kann durch die verminderte Wasserdurchlässigkeit des Überzugs infolge der Verwendung einer höheren Menge von Polyvinylpyrrolidon erklärt werden.

Beispiel 3

Filmüberziehen mittels Xanthangummi enthaltender, bzw. nicht enthaltender Überzugsflüssigkeit

In eine Einrichtung des Typs Glatt GC mit einem perforierten Kesselmantel werden 6,0 kg bikonvexe Tabletten mit einem Gewicht von je 200 mg und einem Durchmesser von 8 mm gewogen. Die Tabletten enthalten Pancreatin als Wirkstoff.

Die Überzugsflüssigkeit wird in folgender Weise hergestellt:

A) Xanthangummi enthaltende Überzugsflüssigkeit

I. 4,2 g Xanthangummi werden 1100 g ionenausgetauschtem Wasser beigemischt, das Gemisch wird 2 Stunden lang quellen gelassen, dann werden 108 g Talk und 22 g Titandioxyd zugegeben. Die Suspension wird mit einem Laborrührer 10 Minuten lang gerührt, dann zweimal in einer mit Zahnscheibe versehenen Kolloidmühle des Typs Fryma MZ 80 homogenisiert.

II. Zu 720 g der wäßrigen Dispersion von Eudragit® L 30 D werden 65,0 g Citroflex® 2 (Diäthylcitrat) als Weichmacher gegeben, dann wird das Gemisch 2 Stunden lang mittels eines Laborrührers mit einer Drehzahl von 60/min gerührt.

III. 26,0 g 23 gew.-%ige wäßrige schaumverhütende Silikonemulsion werden mit 50,0 ml Wasser verdünnt.

Die drei obigen Gemische werden in ein Gefäß von 4 Liter gegossen und 15 Minuten lang gerührt.

B) Überzugsflüssigkeit ohne Xanthangummi

Die Überzugsflüssigkeit wird gemäß A) mit der Ausnahme hergestellt, daß kein Xanthangummi der Suspension gemäß I zugegeben wird und der Talk sowie Titandioxyd nur in ionenausgetauschtem Wasser suspendiert werden.

Das Filmüberziehen wird unter Anwendung der folgenden Parameter ausgeführt

| | |
|----------------------------------|---------------|
| Drehzahl des Kessels | 15 bis 18/min |
| Dosiergeschwindigkeit | 14 ml/min |
| Zerstäubungsdruck | 2,8 bar |
| Temperatur der eintretenden Luft | 50° C |
| Temperatur des Körnchenbettes | 42° C |
| Dauer des Überziehens | 2,5 Stunden |

Versuchserfahrungen

A) Mit der Xanthangummi enthaltenden Überzugsflüssigkeit (erfindungsgemäßes Verfahren)

— Hielt man die Überzugsflüssigkeit während des Überziehens ohne Rühren, so wurde kein fester Stoff während einer Überziehdauer von 2,5 Stunden im Flüssigkeitsbehälter abgelagert.

— Im Laufe des Überziehens wurde kein fester Stoff in der Rohrleitung gefällt, die Leitung konnte am Ende des Überziehens durch Waschen mit Wasser gereinigt werden.

— Kein fester Stoff lagerte sich in der Austrittsdüse ab, die Austrittsdüse konnte durch Waschen mit Wasser gereinigt werden.

— Die Magensäure-Widerstandsfähigkeit der überzogenen Körnchen entsprach den Vorschriften der USP XXI.

B) Überzugsflüssigkeit ohne Xanthangummi (Vergleichsbeispiel)

— Trotz dem stetigen Rühren (mit einem Laborrührer bei einer Drehzahl von 10 C/min) wurde die Sedimentation eines festen Stoffes in eine Dicke von 3 bis 4 mm an der Kante des Unterteils des Behälters

beobachtet.

— Im Laufe des Überziehens bildete sich eine Ablagerung in der Rohrleitung, die ein Drittel des Querschnittes der Leitung betrug und die nur durch mechanische Reinigung der Leitung entfernt werden konnte.

— Nach einem Betrieb von etwa 100 Minuten wurde die Austrittsdüse verstopft und sie konnte nur durch die völlige Zerlegung der Düse gereinigt werden. Am Ende des Überziehens (weitere Zerstäubung 50 Minuten lang) wurde wiederum eine bedeutende Ablagerung eines festen Stoffes in der Austrittsdüse beobachtet.

— Die Magensäure-Widerstandsfähigkeit der überzogenen Körnchen entsprach den Vorschriften der USP XXI.

— Durch die Menge des in der Rohrleitung des Überziehsystems abgelagerten Titandioxids und Talks wurde die Deckfähigkeit des Überzugs vermindert, wodurch die Farbe dieses Überzugs nicht so weiß war, wie die Farbe der mittels der Xanthangummi enthaltenden Überzugsflüssigkeit hergestellten Filmtabletten.

Bewertung

Das in der Überzugsflüssigkeit verwendete Xanthangummi sichert die Suspensionstabilität der in der Überzugsflüssigkeit suspendierten Pigmentstoffe, wodurch die technische Ausführung des Überziehens erleichtert, die Stabilität der Zusammensetzung der Überzugsflüssigkeit gesichert (kein fester Stoff wird gefällt) und gleichzeitig die Magensäure-Widerstandsfähigkeit des Überzugs nicht nachteilig beeinflusst wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von mittels wäßriger Polymerdispersionen mit einem Film überzogenen pharmazeutischen Präparaten durch Verwendung einer wäßrigen Latexdispersion von Copolymeren von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methacrylsäure und/oder von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methyl- oder Äthylmethacrylat, in welcher 1 oder mehr Pigmentstoff(e) suspendiert ist beziehungsweise sind, als Filmüberzugsflüssigkeit, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Filmüberzugsflüssigkeit eine solche, in welcher auch 0,05 bis 0,5 Gew.-% Xanthangummi, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmüberzugsflüssigkeit, gelöst ist, verwendet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Xanthangummi in einer Menge von 0,1 bis 0,2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmüberzugsflüssigkeit, verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Pigmentstoff(e) Talk, Titandioxid und/oder 1 oder mehr Farbstoffpigment(e) verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als wäßrige Latexdispersion eine solche eines Copolymers aus einem Gemisch von Methyl- oder Äthylacrylat und Methacrylsäure mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 250 000 im Molverhältnis von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 verwendet.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als wäßrige Latexdispersion eine solche eines Copolymers aus einem Gemisch von Methyl- oder Äthylacrylat und Methyl- oder Äthylmethacrylat mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 800 000 in einem Molverhältnis von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 verwendet.
6. Filmüberzugsflüssigkeiten für pharmazeutische Präparate, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 bis 5, aus einer wäßrigen Latexdispersion von Copolymeren von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methacrylsäure und/oder von Methyl- oder Äthylacrylat mit Methyl- oder Äthylmethacrylat, in welcher 1 oder mehr Pigmentstoff(e) suspendiert ist beziehungsweise sind, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie auch 0,05 bis 0,5 Gew.-% Xanthangummi, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmüberzugsflüssigkeit, gelöst enthalten.
7. Filmüberzugsflüssigkeiten nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie das Xanthangummi in einer Menge von 0,1 bis 0,2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Filmüberzugsflüssigkeit, enthalten.
8. Filmüberzugsflüssigkeiten nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Pigmentstoff(e) Talk, Titandioxid und/oder 1 oder mehr Farbstoffpigment(e) enthalten.
9. Filmüberzugsflüssigkeiten nach Anspruch 6 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als wäßrige Latexdispersion eine solche eines Copolymers aus einem Gemisch von Methyl- oder Äthylacrylat und Methacrylsäure mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 250 000 im Molverhältnis von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 enthalten.
10. Filmüberzugsflüssigkeiten nach Anspruch 6 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als wäßrige Latexdispersion eine solche eines Copolymers aus einem Gemisch von Methyl- oder Äthylacrylat und Methyl- oder Äthylmethacrylat mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 800 000 in einem Gewichtsverhältnis von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 enthalten.

– Leerseite –